

INFORME

6-abril-2020

Lopinavir-Ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19

Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O

IDEAS CLAVE

- En la actualidad, todos los tratamientos frente al COVID-19 son experimentales y se desconoce su particular balance daño/beneficio.
- La combinación de antivirales lopinavir-ritonavir (LPV/r) ha mostrado eficacia *in vitro* y en modelos animales frente a los virus SARS-CoV y MERS-CoV.
- El estudio **LOTUS China** es el primer ensayo clínico que ha explorado la eficacia y seguridad de LPV/r en pacientes con infección de COVID-19 y neumonía asociada. El ensayo no ha conseguido demostrar que la adición de LPV/r al cuidado estándar aporte un beneficio clínico en el perfil de pacientes analizado.
- Están en marcha numerosos ensayos clínicos que investigan LPV/r frente al COVID-19 entre los que destaca el proyecto SOLIDARITY, auspiciado por la OMS.
- LPV/r presenta un riesgo de interacción con gran cantidad de fármacos de múltiples grupos terapéuticos. Su capacidad para prolongar el intervalo QT es compartida por otras terapias propuestas frente al COVID-19, como son la hidroxiclороquina y la azitromicina.
- El perfil de efectos adversos de LPV/r incluye alteraciones gastrointestinales de carácter leve pero frecuente (diarrea, vómitos) y también raras aunque graves (pancreatitis).

La comunidad científica internacional continúa desde hace semanas buscando soluciones en el plano farmacológico que mitiguen los profundos efectos de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). La opción de una vacuna eficaz y segura se dibuja como la alternativa ideal. Sin embargo, su investigación requiere de unos plazos inasumibles para el momento actual. Es por ello que, mientras tanto, el mundo haya puesto sus ojos en fármacos ya desarrollados para otras indicaciones o con un perfil aún por definir. Explorar su potencial frente al COVID-19 podría abrir caminos viables a su control en el corto plazo.

No obstante, conviene no olvidar que **su condición de tratamientos experimentales los convierte no solo en fuente de esperanza, sino de daños inesperados**. Por bien que se conozca el perfil de efectos adversos de un fármaco en una determinada indicación, es razonable sospechar que el contexto de una patología distinta pueda influir en dicho perfil según un patrón desconocido. Este aspecto tiene capital importancia, máxime cuando nuestro primer deber ético como profesionales sanitarios se concreta en no hacer daño al paciente

(*primum non nocere*) para en un segundo momento, siempre que se pueda, hacerle el mayor bien posible (1).

Las anteriores consideraciones quieren ser una **llamada a la prudencia** ante el complejo escenario que tenemos ante nosotros. Contamos con la experiencia reciente del abordaje farmacológico de la gripe A en 2009, donde se invirtió una ingente cantidad de recursos en un fármaco antiviral que resultó básicamente ineficaz (www.bmj.com/tamiflu). En consecuencia, abogamos en la presente situación por un uso restringido de los tratamientos experimentales, incentivando que su empleo se realice dentro de adecuados protocolos de investigación (principalmente en el marco de ensayos clínicos) (2). Solo así seremos capaces de generar el **conocimiento fiable necesario para tomar las mejores decisiones** en favor de la población.

El presente informe aborda la evidencia clínica actual de la combinación **lopinavir-ritonavir** (LPV/r) en la prevención y tratamiento del COVID-19, una de las opciones terapéuticas que está presente en la mayoría de protocolos para la fase de la infección con evidencia de neumonía.

INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado en informes anteriores, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) viene actualizado un documento con las distintas alternativas farmacológicas disponibles en nuestro entorno, describiendo las presentaciones disponibles, el grado de evidencia, los requisitos de acceso, las dosis propuestas y los efectos adversos más habituales (3). La última actualización tiene fecha de 28 de marzo.

En concreto, la sección de LPV/r describe el fármaco como un inhibidor de la proteasa indicado en combinación con otros agentes para el tratamiento del VIH, el cual presenta **efectos secundarios** conocidos leves pero frecuentes (diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) e infrecuentes pero importantes (pancreatitis, prolongación del segmento QT) (3).

LPV/r presenta capacidad de interacción con gran cantidad de fármacos de múltiples grupos terapéuticos. En este sentido, se recomienda consultar con una base de datos de interacciones permanentemente actualizada (www.covid19-druginteractions.org) y es preciso subrayar que otros fármacos empleados frente al COVID-19 como son hidroxiclороquina y azitromicina también pueden provocar alteraciones del segmento QT, con el riesgo de efecto aditivo al administrarse de forma concomitante (4).

UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La hipótesis de eficacia de LPV/r frente al COVID-19 se ha basado en la **actividad in vitro** mostrada por esta combinación en varios estudios frente a los virus SARS-CoV y MERS-CoV.

En el caso del **SARS-CoV**, LPV/r se ha administrado junto a ribavirina en una cohorte de 41 pacientes, comparándose su incidencia de muerte o síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) con controles históricos que recibieron ribavirina en monoterapia. Los resultados fueron positivos para el grupo LPV/r, si bien la calidad de la evidencia de este diseño es baja y los efectos no son directamente aplicables al COVID-19 (5). Con relación al **MERS-CoV**, se han descrito modelos animales donde el tratamiento con LPV/r se asociaba a mejoras virológicas, histológicas y clínicas frente a placebo (6). Actualmente está en marcha un ensayo clínico (MIRACLE) del que se espera contribuya a aclarar la potencial eficacia de LPV/r en pacientes con MERS-CoV (7).

Más allá de la frágil evidencia indirecta proporcionada por estos estudios y la procedente de la comunicación de varias series de casos, LPV/r se investiga en la actualidad frente al COVID-19 a través de **numerosos ensayos clínicos**. En concreto, una revisión sistemática ha identificado 15 proyectos activos a fecha 7 de marzo, registrándose la dosis de 400/100 mg cada 12 horas como posología más ensayada (8).

Probablemente uno de los proyectos en marcha más ambiciosos es el **ensayo SOLIDARITY**, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y en el que participarán centros españoles (9). Una sinopsis del protocolo del estudio se puede consultar en el Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es>). Comparará 5 posibles estrategias de tratamiento del COVID-19: LPV/r, remdesivir, LPV/r + interferón β , cloroquina/hidroxicloroquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.

No obstante, hasta el momento se cuenta únicamente con la información completa de un relevante ensayo clínico (10), el cual pasamos a describir y comentar brevemente a continuación:

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 (LOTUS China). NEJM. 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2001282

Diseño: Abierto, aleatorizado, controlado, NO ciego, con dos brazos de tratamiento. Realizado en un centro hospitalario de China. **Pacientes:** Mayores de 17 años y con PCR que documenta infección por SARS-Cov-2, neumonía confirmada radiológicamente y $\text{SaO}_2 < 95\%$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mgHg. Se excluyeron aquellos con contraindicaciones a LPV/r, enfermedad grave hepática, medicaciones contraindicadas con LPV/r, embarazo/lactancia o co-infección con HIV. **Intervenciones:** LPV/r 400/100 mg cada 12h, vía oral, con cuidado estándar o solo el cuidado estándar, durante 14 días. El cuidado estándar incluía, cuando era necesario, oxígeno, ventilación invasiva y no invasiva, antibióticos, vasopresores, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea. **Variables de resultado:** La variable principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, estimado según análisis por intención de tratar. Otras variables secundarias fueron el estado clínico a los días 7 y 14, mortalidad al día 28, duración de ventilación mecánica, duración de la hospitalización y el tiempo desde el inicio de tratamiento

hasta la muerte. Se midieron eventos adversos graves y la interrupción prematura del tratamiento. **Resultados:** Se aleatorizaron 199 pacientes con mediana de edad 58 años y 60% varones (99 grupo LPV/r; 100 grupo cuidado estándar). Un tercio de los pacientes recibieron corticoides. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta mejora clínica de los dos grupos [1,31 IC95% (0,95-1,85)]. Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad, duración de hospitalización y oxigenoterapia, carga viral o tiempo hasta la muerte. Un 14% del grupo LPV/r no completó el tratamiento, si bien registraron menos eventos adversos graves que el grupo control, tales como insuficiencia respiratoria, fallo renal agudo o infección secundaria. **Conclusión de los autores:** En pacientes adultos hospitalizados de COVID-19, LPV/r no ha mostrado un beneficio en comparación al cuidado estándar.

Comentario al estudio LOTUS China

El estudio LOTUS China es el primer ensayo clínico que explora la eficacia y seguridad de LPV/r en pacientes con infección de COVID-19 y neumonía asociada. El ensayo no ha conseguido demostrar que la adición de LPV/r al cuidado estándar aporte un beneficio clínico al perfil de pacientes analizado. Llama la atención que este resultado negativo se ha constatado tanto en la variable principal de mejora clínica como en las variables secundarias más relevantes (duración de hospitalización, aclaramiento de carga viral y sobre todo mortalidad), todo ello a pesar de presentar menos eventos adversos graves que el brazo control.

A la espera de nuevos resultados del resto de ensayos clínicos en marcha, la ausencia de eficacia del estudio mencionado merece ser tomada en consideración a la hora de plantear los protocolos de tratamiento hospitalario, los cuales precisamente otorgan en la actualidad un papel a LPV/r en la fase de neumonía grave o no grave.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no presenta conflicto de intereses en la redacción del presente informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gracia D. Primum non nocere. El principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 1990.
2. International Society of Drug Bulletins. Statement: COVID-19. 04/04/2020. Disponible en: <https://www.isdbweb.org/publication/press-release/statement-covid-19>
3. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 28/03/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
4. Saiz LC. Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente al COVID-19 [NO PUBLICADO]. 01/04/2020. Disponible en:

https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/cochrane_navarra_covid-19_cloroquina_hidroxicloroquina_02.pdf

5. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59: 252-256
6. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* 2015;212: 1904-1913
7. Arabi YM, Alotman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81. DOI 10.1186/s13063-017-2427-0
8. Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentré F, Laouénan C. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19 [NO PUBLICADO]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038190v2>
9. World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
10. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 (LOTUS China). *NEJM*. 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2001282.